

острой умеренной гипоксии и гипероксии / О. С. Дудник // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 4. – С.400–406.

3. Зинчук, В. В. Эффект озона на кислородтранспортную функцию крови при различных режимах воздействия в опытах *in vitro* / В. В. Зинчук, Е. С. Билецкая // Биофизика. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 915-919.

4. Effects of ozone autohemotherapy on blood VEGF, TGF- β and PDGF levels after finger replantation / S. He [et al.] // Ann Palliat Med. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 3332-3339.

5. Melatonin alleviates oxidative stress in sleep deprived mice: Involvement of small intestinal mucosa injury / T. Gao [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2020. – Vol. 78. – P. 1-11.

DIFFERENT MECHANISMS OF OZONE ACTION

Valodzina A. A.

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
nastiavolodina.2003@gmail.com*

The purpose of the work was to evaluate the features of the influence of O₃ on blood CTF under conditions of different values of pO₂ and pCO₂. *In vitro* experiments were carried out in which ozone was incubated with whole blood previously exposed to a hypoxic mixture. Then the blood CTF indicators were determined using a gas analyzer. This effect of this gas under conditions of different values of the partial pressure of oxygen and carbon dioxide manifests itself in different ways. The action of ozone is realized with the participation of gas transmitters, which realize their action through intraerythrocyte mechanisms of formation of the affinity of hemoglobin for oxygen, which justifies its use as a means of improving the adaptive and antihypoxic capabilities of the body.

ЭКСПРЕССИЯ ИНГИБИТОРНОЙ КОНТРОЛЬНОЙ ТОЧКИ TIM-3 НА ИММУННЫХ КЛЕТКАХ У МЫШЕЙ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ

*Величко А. В.^{1,2}, Назаренко Е. М.², Ванслав М. И.², Луцкович Д. В.³,
Дубко А. Д.¹, Нижнегородова Д. Б.^{1,2}*

¹*Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова
Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь*

²*НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского
государственного медицинского университета, Минск, Республика Беларусь*

³*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Боровляны, Беларусь
alesjswirskay@mail.ru*

Введение. Т-клеточный иммуноглобулин и муциновый домен-3 (TIM-3 – T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) – ингибиторная иммунная точка,

которая отрицательно регулирует врожденный и адаптивный иммунитет и выступает в роли маркера дисфункции иммунных клеток при раке. TIM-3 экспрессируется на Т-лимфоцитах, дендритных клетках, моноцитах, НК-клетках и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах (TIL) [1]. В последнее время все больше доказательств свидетельствуют, что экспрессия TIM-3 повышается при колоректальном раке, раке желудка, гепатоцеллюлярной карциноме, немелкоклеточном раке легких, уротелиальном раке мочевого пузыря и других злокачественных опухолях. Однако механизмы, которые TIM-3 использует для модуляции иммунитета при новообразованиях, до конца не изучены [2].

Цель исследования. Оценить уровень экспрессии ингибиторной контрольной точки TIM-3 на лимфоидных клетках периферической крови и вторичных лимфоидных органов у мышей с нейробластомой.

Материал и методы. Материалом исследования стали мононуклеары периферической крови, селезенка, лимфатические узлы и TIL лабораторных мышей линии A/J с экспериментальной моделью нейробластомы (n=5) и здоровых мышей (n=5). Экспериментальную модель нейробластомы индуцировали путем подкожной инъекции $1-2 \times 10^6$ клеток линии NXS2, после чего животных выводили из эксперимента на 25-30-е сутки с помощью 2% раствора тиопентала натрия. Иммунные клетки выделяли из селезенки и лимфатических узлов путем механической дезагрегации с последующей сепарацией на градиенте плотности с $\rho=1,087$ г/см³ (Carl Roth, Германия). Субпопуляционный состав и уровень экспрессии TIM-3 оценивали методом проточной цитометрии с помощью моноклональных антител (CD3-FITC, TIM-3-PE, CD45-ECD, CD8-PerCP, Elabscience, Китай) и проточного цитометра CytoFLEX S (Beckman Coulter, США). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 8.0.

Результаты исследования. Проведена характеристика субпопуляционного состава лимфоидных клеток и охарактеризована экспрессия TIM-3 на CD3+ и CD8+ лимфоцитах периферической крови, селезенки, лимфатических узлов и TIL у мышей с нейробластомой и контрольной группы. Установлено статистически значимое снижение количества CD3+Т-лимфоцитов в периферической крови у мышей с нейробластомой до 10,40 (7,27÷15,24)% относительно контрольной группы (45,15 (8,28÷68,33)%) преимущественно за счет снижения процента CD3+ CD8+ Т-клеток (38,19 (32,94÷94,19)% по сравнению с контрольной группой (54,54 (46,22÷67,96)%, $p<0,05$). При этом наблюдалось увеличение содержания CD3-клеток в периферической крови у экспериментальных мышей относительной группы здоровых мышей (89,71 (84,64÷92,70)% и 54,81 (31,75÷91,14)%, соответственно, $p<0,05$) и увеличение CD3+ CD8- клеток (64,39 (58,60÷67,06)% и 45,46 (32,01÷54,53)%, соответственно, $p<0,05$).

Среди лимфоидных клеток селезенки установлено аналогичное снижение количества CD3+ Т-лимфоцитов у экспериментальных мышей относительной группы сравнения (7,52 (4,85÷11,76)% и 26,39 (12,84÷41,18)%, соответственно,

$p < 0,05$) и преобладание CD3-клеток (92,43 (87,40÷94,59)% и 73,38 (54,21÷88,98)%, соответственно, $p < 0,05$). При этом анализ клеточной суспензии лимфатического узла не выявил изменений содержания лимфоцитов у животных исследуемых групп. Клеточный состав ТЛ у мышей с нейробластомой характеризовался высоким уровнем CD3+ клеток (94,64 (55,11÷96,42)%), при этом преобладали CD8- клетки (89,42 (80,88÷94,33)%).

На иммунных клетках периферической крови мышей с нейробластомой экспрессия TIM-3 на CD3+ Т-лимфоцитах статистически значимо не различалась от таковой в контрольной группе, в то время как на CD3- клетках регистрировалось снижение экспрессии TIM-3 до 0,90 (0,20÷13,83)% по сравнению с контрольной группой (3,64 (1,17÷16,32)%), $p < 0,05$). Наряду с этим в группе животных с новообразованием показано увеличение уровня экспрессии TIM-3 на CD3+CD8+Т-клетках селезенки (30,93 (14,12÷33,94)%) и CD3+Т-клетках лимфатического узла (4,39 (1,18÷11,00)%) относительно здоровых мышей (12,68 (4,00÷32,53)% и 2,56 (1,94÷3,76) %, соответственно, $p < 0,05$). При этом большинство ТЛ, полученных из нейробластомы, характеризовались высоким уровнем экспрессии TIM-3 (98,86 (76,77÷99,06)%), что может быть потенциальным механизмом патологической иммунной толерантности.

Полученные данные согласуются с Yan и соавт., которые установили, что повышенная экспрессия TIM-3 в иммунных клетках положительно коррелирует с более высокими степенями злокачественности опухоли и плохой выживаемостью у мышей с новообразованиями. Ma's и соавт. подробно описали, что присущий опухолевым клеткам TIM-3 оказывает протуморогенное действие посредством активации NF- κ B/IL-6/STAT3 пути. Xiao и соавт. продемонстрировали, что внутриклеточная экспрессия TIM-3 на клетках носоглоточной карциномы способствует эпителиально-мезенхимальному переходу через SMAD7/SMAD2/SNAI1 путь [3].

Выводы. У мышей линии A/J с нейробластомой наблюдается увеличение экспрессии ингибиторной контрольной точки TIM-3 на иммунных клетках вторичных лимфоидных органов, преимущественно в селезенке и в меньшей степени в лимфатических узлах, что способствует миграции несостоятельных цитотоксических лимфоцитов в новообразование и, предположительно, обуславливает иммунологическое «молчание» противоопухолевого иммунитета в отношении злокачественного новообразования.

Литература

1. Oncogene-induced TIM-3 ligand expression dictates susceptibility to anti-TIM-3 therapy in mice / N. Talvard-Balland [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2024. – Vol. 134 (16). – P. 1–17.
2. Tim-3 mediates T cell trogocytosis to limit antitumor immunity / O. Pagliano [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2022. – Vol. 132 (9). – P. 1–16.
3. Prognostic Values of TIM-3 Expression in Patients with Solid Tumors: A Meta-Analysis and Database Evaluation / S.Qin [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2020. – Vol. 10 (1288). – P. 1–13.

CHECKPOINT INHIBITOR TIM-3 EXPRESSION ON IMMUNE CELLS IN MICE WITH NEUROBLASTOMA

*Vialichka A. V.^{1,2}, Nazaranka E. M.², Vanslau M. I.², Lutskovich D. V.³,
Dubko A. D.¹, Nizheharodava D. B.^{1,2}*

*¹International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
Minsk, Belarus*

*²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Belarusian State Medical
University, Minsk, Belarus*

*³Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology,
Hematology and Immunology, Borovlyany village, Belarus
alesjswirskay@mail.ru*

T-cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM-3) is an inhibitory immune checkpoint that negatively regulates innate and adaptive immunity, the role of which in neuroblastoma has not been studied. The expression of TIM-3 on lymphocytes of peripheral blood, spleen, lymph nodes and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) in mice with experimental neuroblastoma was evaluated and changes in the expression of TIM-3 in secondary lymphoid organs in combination with total expression of an inhibitory checkpoint on lymphoid cells of the neoplasm were revealed, which may cause the failure of antitumor immunity.

КОГНИТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ, АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ И РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Величко В. С.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
vilenavelichko9736780@gmail.com*

Введение. Актуальность изучения когнитивной сферы пациентов психиатрического и соматического профилей в настоящее время достигает пика в связи с развитием необходимости междисциплинарной связи и внедрения психиатрии и наркологии в общемедицинскую практику. Необходимость объясняется тем, что когнитивные нарушения влияют на степень успешности процесса социальной адаптации и реабилитации пациентов. В клинической практике пациенты, имеющие когнитивные нарушения, как правило, представляют сложную задачу для врачей всех специальностей в отношении диагностики и подбора эффективной, полноценной терапии [1]. Нейрокогнитивные нарушения влияют на течение и степень тяжести болезни, на ход и результаты проводимой терапии. Эти нарушения отражают патологические процессы в центральной нервной системе и являются важным предиктором восстановления пациентов. Таких работ немного, поэтому в нашей работе мы изучаем вопрос о структуре когнитивных нарушений